

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

КРАВЕЦЬ АНАТОЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.381-072.1:-08:618.113

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ЇЇ УСКЛАДНЕННЯ У ЖІНОК,
ЩО ПЕРЕХВОРИЛИ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук**

Вінниця - 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
Камінський В'ячеслав Володимирович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Жук Світлана Іванівна,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор

Квашенко Валентина Павлівна,
Донецький національний медичний університет імені О.М. Горького МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету інтернатури та післядипломної освіти.

Захист відбудеться « _____ » _____ 2009 року о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вулиця Пирогова 56)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вулиця Пирогова 56).

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор медичних наук, професор

С.Д. Хімич

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останні роки, в Україні, відбувається зростання захворюваності на вірусні гепатити. Це пов'язано з багатьма соціальними проблемами, що виникли в суспільстві за останній час. Здебільшого жертвами стають молоді люди, збільшується кількість інфікованих жінок репродуктивного віку (Гуртовой Б.Л., 1993).

Серед парентеральних вірусних гепатитів найнебезпечнішими та найбільш вивченими на сьогодні є вірусний гепатит В. Так, щорічно на земній кулі вірусом гепатиту В інфікується близько 50 млн та вмирає від 1,5 до 2 млн осіб. Носіями вірусу гепатиту В у світі стали майже 400 млн осіб. В Україні тільки в 2003 році показник захворюваності на гепатит В становив 14,5 на 100 000 населення, а носіями вірусу є близько 1 млн громадян (Дзюблік І.В., 2005.).

Коли зважити на те, що в нашій державі діагностика гепатиту В ще не повністю віддзеркалює справжній стан захворюваності, то можна прогнозувати значно більш високий рівень захворюваності на гепатит В, порівняно з офіційними даними (Михайлов М.И. 1997, Андрейчин М.А., Возіанова Ж.І., Вовк А.Д., 2002.).

Гепатити В маючи високу розповсюдженість серед дорослого населення, достатньо часто мають місце у вагітних жінок. При наявності інфекції у матері під час вагітності на ембріон і плід діють не тільки збудники, але й токсичні продукти, які утворюються при порушенні метаболізму у матері. Внутрішньоутробна інфекція приводить до порушення розвитку уже сформованих органів плоду, а наслідки наявності інфекції можуть бути різними: невиношування, затримка розвитку плода, антенатальна загибель або різні прояви локального та генералізованого інфекційного процесу: плацентарна недостатність, порушення адаптації новонародженого і клінічні прояви внутрішньоутробної інфекції (Анастасьева В.Г., 1996, Данилова О.С., 2001).

Розглядаючи інфекційні захворювання і вагітність, необхідно відмітити, що хоча частота і перебіг більшості інфекційних захворювань у вагітних жінок значно не відрізняються від невагітних, під час вагітності відбувається ряд анатомо-фізіологічних змін, які можуть змінити характер реагування організму на збудники

інфекцій, за рахунок неспецифічних і специфічних захисних механізмів (Дубоссарська З.М., 2005).

З іншого боку, під час вагітності має місце загальне пригнічення клітинного і гуморального імунітету, який безумовно ще більше страждає при наявності вірусної інфекції (Германов В.Т., Фролов В.М., Пересадин Н.А., 1993, Щербаков А.Ю., 1997).

Поряд з цим, погіршення стану навколишнього середовища, урбанізація, зростаюча щільність населення та його міграція, прискорення ритму життя, зростання числа стресових ситуацій та ятрогенних втручань у життя людини призводить до зростання інфікованості та розвитку імунодефіцитних станів. Відповідно до сучасних поглядів інфектології, організм людини через свою еволюційну молодість не встиг ще утворити ні одного з цих агентів системи рівноваги, що робить їх у різній ступені патогенними. Індифікувавшись один раз, людина фактично ніколи з ними не розлучається, а при певних несприятливих ситуаціях (стрес, вторинна інфекція, переохолодження, вагітність, загострення хронічного процесу) навіть через багато років, може призвести до серйозних наслідків. Саме виходячи з цих позицій, предметом нашого дослідження стало вивчення перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з гепатитом В в анамнезі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика за темою "Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, прогнозування та профілактика ускладнень у вагітних із захворюваннями, що передаються статевим шляхом", № державної реєстрації 0101 У 004096.

Мета дослідження: зниження частоти та перинатальних ускладнень у вагітних з гепатитом В в анамнезі, шляхом розробки науково обґрунтованих профілактично-лікувальних заходів, на основі дослідження гормонально-імунологічних взаємовідносин.

Задачі дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у жінок з гепатитом В в анамнезі.
2. Вивчити особливості імунологічного статусу жінок з гепатитом В в анамнезі.
3. Вивчити рівень гормонів у жінок з гепатитом В в анамнезі.
4. Дослідити біохімічні параметри жінок з гепатитом В в анамнезі.
5. На підставі біофізичних методів дослідження (УЗД, БФП, доплерометрії, проаналізувати материнсько-плодові взаємовідносини).
6. Патогенетично обґрунтувати, розробити та впровадити в практику профілактично-лікувальні заходи ускладнень вагітності та пологів у жінок з гепатитом В в анамнезі.

Об'єкт дослідження: вагітність, пологи, стан плода та новонародженого, особливості імунологічного та гормонального статусу у жінок з вірусним гепатитом В в анамнезі.

Предмет дослідження: ускладнення вагітності у жінок з гепатитом В в анамнезі, перебіг вагітності, плід і новонароджений, фето-плацентарний комплекс, гормонально-імунологічний статус, профілактично-лікувальні заходи.

Методи дослідження: анкетно-опитувальні, клінічні, імунологічні, гормональні, біохімічні, інструментальні та математично-статистичні.

Наукова новизна: вперше на основі комплексного вивчення материнсько-плодових взаємовідносин патогенетично доведено роль гормонально-біохімічних та імунологічних порушень у виникненні ускладнень перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у жінок з гепатитом В в анамнезі.

Вивчена частота, характер та структура ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду з гепатитом В в анамнезі, та виявлено їх негативний вплив на стан плода та новонародженого.

Представлено наукове обґрунтування та оцінка ефективності застосування лікувально-профілактичних заходів, які включають гормональні та атигомтоксичні

препарати, що забезпечують зниження частоти ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду та сприяють покращенню стану новонародженого.

Практичне значення отриманих результатів: встановлено особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у жінок з гепатитом В в анамнезі. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу дозволяє знизити рівень ускладнень вагітності та пологів у вагітних з вірусним гепатитом В в анамнезі на підставі результатів дослідження корекції гормонально-біохімічних порушень і антигомтоксичної терапії.

Особистий внесок здобувача.

Отримані дані є результатом роботи дисертанта при консультуванні керівником. Автором самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація, щодо гепатиту В у вагітних.

Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься анкета з детальним вивченням факторів ризику та особливості вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у жінок з гепатитом В в анамнезі.

Біохімічні, гормональні, імунологічні та апаратні методи дослідження виконані за участю дисертанта. Автором теоретично обґрунтованого і розроблено патогенетичну систему лікувально-профілактичних заходів для попередження ускладнень перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у жінок з гепатитом В в анамнезі.

Здобувачем виконано первинну обробку та аналіз отриманих результатів, статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

Апробація результатів. Основні положення роботи доповідались на науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2003), наукових щорічних конференціях співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ 2004-2008), засіданнях Київської міської асоціації акушерів-гінекологів

(2005); конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ 2004-2008), на засіданні пленума акушерів-гінекологів України (м. Львів, 2005), на науково-практичних конференціях "Актуальні питання репродуктивного здоров'я жінок" (м. Київ, 2004, 2005, 2006), на міжнародній школі-семінарі "Досягнення та перспективи перинатальної медицини" (м. Київ, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові праці, з яких: 3 статті у фахових наукових журналах, затверджених ВАК України, 1 тези конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках, і складається з вступу, огляду літератури та трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який включає 262 відчизняних та іноземних джерела і займає 25 сторінок. Робота ілюстрована 51 таблицею та 4 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. В рамках виконання роботи нами на першому етапі дослідження було ретроспективно проаналізовано 120 історій пологів у жінок, які мали в анамнезі вірусний гепатит. На другому етапі дослідження проспективно було комплексно обстежено 158 жінок, з яких до основної групи увійшло 127 вагітних, з гепатитом В в анамнезі і 31 вагітна з фізіологічним перебігом вагітності, які склали контрольну групу.

В подальшому - основну групу жінок (з гепатитом В в анамнезі) для зручності було розподілено на 2 підгрупи в залежності від лікування, яке вони отримували. Так I група (65 вагітних) - отримували запропоноване нами профілактичне лікування. II група (62 вагітних) - отримували симптоматичне лікування, ускладнень вагітності при необхідності.

Клінічні спостереження та дослідження проводились на базі інфекційного акушерського відділення КМЦРПМ. Більшість досліджуваних жінок перебували під наглядом лікарів жіночої консультації і з появою ускладнень перебігу

вагітності були госпіталізовані в стаціонар для проведення додаткового обстеження та лікування.

Подальші клінічні, інструментальні та біохімічні дослідження проводились в умовах стаціонару.

Всі вагітні були обстежені відповідно інструктивно-методичним вказівкам по диспансеризації вагітних і породіль №503 від 28 грудня 2002 року. Основним джерелом інформації, крім облікової медичної документації, була спеціально розроблена анкета вагітних, яка передбачала більш поглиблене вивчення перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, дані інструментальних методів дослідження, результати лабораторних досліджень.

Для оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, визначали біофізичний профіль плода.

Ехографічні дослідження під час вагітності проводили апаратом "Aloka SSD-2000" (Японія) за допомогою трансабдомінального сканування датчиком по 5,0МгГц та 3,5МгГц в динаміці вагітності, розпочинаючи з її ранніх термінів. Визначали біпаріетальний розмір голівки, середній діаметр живота, середній діаметр грудної клітини, довжину стегнової кістки, ехоструктуру плаценти, характер навколоплодових вод, стан плаценти.

Зменшення вказаних розмірів плода в порівнянні з середніми для даного терміну вагітності і, особливо, відставання темпу зросту їх по мірі прогресування вагітності, оцінювали, як порушення розвитку плода. При зменшенні всіх зазначених параметрів нижче норми діагностували симетричну форму затримку розвитку плода, при переважному зменшенні розмірів живота і грудної клітини - асиметричну форму ЗРП. Про порушення стану плода свідчили зміни в його серцевій діяльності і обмежена активність рухів. Достовірними ознаками порушення стану плода були маловоддя та деструктивні зміни в плаценті.

Після 32 тижнів вагітності для оцінки стану плода проводили кардіотокографію, використовуючи апарат "ОТЕ Віотесіка" (Італія).

При розшифровці кардіотокограми (КТГ) враховували базальну частоту серцевих скорочень, частоту та амплітуду миттєвих осциляцій, кількість, амплітуду та тривалість акцелерацій і децелерацій.

В умовах клінічної практики для оцінки стану плода за біофізичним профілем з безлічі можливих параметрів були відібрані ті, які могли бути визначені в ході рутинних досліджень доступними методами. Ними стали різні форми прояву рухової активності плода і міокардиальний рефлекс. Додатково в біофізичний профіль був включений параметр загального благополуччя розвитку вагітності - об'єм навколоплодових вод, а в шкалу Vintzeleos et al. ще і ультразвукові особливості структури плаценти.

Імунологічний статус жінок оцінювали за вмістом сироваткових Ig основних класів (G, M, A) в сироватці крові, застосовуючи прямий метод радіальної імунодифузії за Mancini та співавторами.

Для оцінки гормонального стану материнсько-плодового комплексу проведено дослідження вмісту основних гормонів у крові вагітних радіоімунологічним методом: прогестерону (П), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), кортизолу (КЗ), естріолу (Е₃), естрадіолу (Е₂) за загальноприйнятими методиками (В.Н. Серов, 2002).

Визначення рівня загального білка, альбуміну та глобуліну сироватки, білірубіну та холестерину проводилось за стандартними методиками.

Статистичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (1999). Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження ми застосували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC "Atlon 2500+" та прикладної програми для роботи з електронними таблицями "Statistica - 6,0". З метою об'єктивної оцінки отриманих результатів проводили визначення середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m). Достовірність різниці (величину p) визначали за таблицями Стьюдента, Фішера. Різниця між показниками вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$. Комітетом з етики НМАПО імені П.Л.

Шупика встановлено, що матеріали дисертаційного дослідження не суперечать біоетичним нормам (протокол №19 від 5 червня 2006р.)

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ретроспективного дослідження встановлено, що серед ускладнень першої половини вагітності найчастіше зустрічалися наступні: гестоз першої половини вагітності у 43 вагітних (35,8%), анемія вагітних у 27 вагітних (22,5%), загроза переривання вагітності у 38 вагітних(31,6%) з гепатитом В в анамнезі.

Щодо перебігу II-половини вагітності, то нами виявлено наступну їх структуру: анемія вагітних спостерігались у 41(34,2%) вагітної, преєклампсія у 21(17,5 %), загроза передчасних пологів у 23(19,1%) .

Серед ускладнень перебігу пологів у 44(36,6%) вагітних з перенесеним гепатитом В, навколоплідні води відійшли передчасно, у 22(18,3%) відмічено раннє відходження навколоплодових вод.

Аномалії пологової діяльності мали місце у 35(29,1%) жінок, з гепатитом В в анамнезі, маткові кровотечі 8(6,6%), внутрішньоутробна гіпоксія плоду у 16(13,3%) випадків.

Ускладнення раннього неонатального періоду спостерігалася у 36(30%) немовлят: гіпотрофія 12(10%), геморагічний синдром 14(11,6%), енцефалопатія 7(5,8%), пневмопатії 6(5%), гіпербілірубінемія 12(10%).

Таким чином, за даними ретроспективного анамнезу, у жінок, які мали в анамнезі гепатит В, достатньо часто мали місце ускладнення під час вагітності та пологів.

При проведенні комплексного проспективного обстеження жінок з гепатитом В в анамнезі середній вік склав 20-27 років. Однак, 33(27,5%) вагітних основної групи та 18(15,8%) - групи контролю були у віці 26-30 років. Наявність вагітних віком понад 36 років 7(5,8%) та менше 20 років 4(3,3%) у основній групі жінок відсутність їх у групі контролю може розцінюватись, як віковий фактор ризику розвитку акушерських ускладнень під час вагітності.

Оцінюючи менструальну функцію жінок досліджуваних груп можна

констатувати, що у більшості жінок початок менархе припадав на $12,3 \pm 1,1$ років в основній групі та $12,1 \pm 1,3$ років у групі контролю ($p > 0,05$). Що стосується тривалості менструального циклу та безпосередньо тривалості менструації, то вони були подібними в обох групах і в середньому становили $28,3 \pm 2,4$ днів в основній групі та $27,9 \pm 2,5$ днів у контрольній групі ($p > 0,05$); $6,2 \pm 1,5$ дні в основній групі та $6,0 \pm 1,2$ дні в контрольній групі.

У 2/3 жінок досліджуваних груп початок статевого життя припадає на 18-24 роки. В основній групі мав місце ранній початок статевого життя – до 17(13,3%) років, та часті зміни статевих партнерів 27(21,2%) жінок з гепатитом В в анамнезі. Наявність 2-3 статевих партнерів у жінок групи контролю була меншою у 4 рази, ніж у жінок групи з гепатитом в анамнезі. Ранній початок статевого життя та кількість статевих партнерів є вагомим фактором у інфікуванні статевих шляхів жінки та в подальшому розвитку різних видів акушерської патології, особливо загрози переривання вагітності, яка саме з цим і пов'язана.

Вивчаючи анамнестичні дані вагітних, нами було з'ясовано, що жінки обох порівнювальних груп майже не відрізнялись за кількістю вагітностей та паритетом.

Щодо загрози переривання вагітності у жінок основної групи, то, больовий синдром мав місце у 108(85,0%), посилення рухів плоду у 96(75,5%), кров'янисті виділення у 12(10,2%), підвищений тонус матки у вагітних в 126(99,2%).

При вивченні внутрішньоутробного стану плодів за даними кардіотокографії загальна сума балів за шкалою Фішера у жінок із гепатитом в анамнезі склала $5 \pm 1,2$ балів, в той час як у жінок з нормальним перебігом вагітності вона становила $8 \pm 1,4$ балів ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на наявність внутрішньоутробного страждання плода у жінок основної групи.

По мірі скорочення терміну вагітності наростала частота народження дітей в незадовільному стані. Зокрема, найбільш низькі показники за шкалою Апгар спостерігались у дітей, які народились раніше 34 тижнів, вірогідно меншими вони були і у дітей, які народились між 34 та 37 тижнями.

Нормальний внутрішньоутробний стан плода (10-12 балів) за біофізичним профілем констатовано тільки у жінок контрольної групи 11(35,4%), дещо гірший внутрішньоутробний стан плода (9-8 бали) спостерігався у 69(54,3%) вагітних основної групи та 16(51,6%) у жінок контрольної групи. 7-6 бали мали 62(48,8%) вагітні основної і лише 4(12,9%) жінки контрольної групи. Оцінку в 5-4 бали мали тільки 6(4,7%) жінок основної групи.

Констатовано, що дострокові пологи мали місце у 17(13,4%) жінок з гепатитом В в анамнезі в терміні 30-34 тижні, 67(52,7%) - 35-38 тижнів і тільки третина цих жінок народили в строк. На відміну від жінок контрольної групи, які всі народили в строк 39-40 тижнів через природні пологові шляхи.

У жінок із гепатитом В в анамнезі, у яких пологи відбувались через природні шляхи, частіше зустрічались ускладнення, зокрема вірогідно зростав об'єм крововтрати під час пологів. Значна кількість 18(14,7%) вагітних основної групи мали крововтрату під час пологів більше, ніж 350 мл, в той час як у групі контролю крововтрата в пологах не перевищувала фізіологічну. Відносно структури акушерських ускладнень нами було прослідковано, що у 33(26,0%) жінок основної групи пологи ускладнювались передчасним відходженням навколоплідних вод, на відміну від групи контролю, де ця цифра становила 1(3,2%).

Аномалії пологової діяльності у жінок основної групи становили 15(11,8%), а в контрольній групі – 2(6,4%). У групі жінок із гепатитом В в анамнезі гіпоксія плоду мала місце у 76(59,8%) випадків, в той час як у групі контролю вона складала лише 3(9,6%) випадків.

Проведені нами дослідження виявили певні відмінності між дітьми, які народжені від жінок контрольної групи та дітьми, які народжені від жінок із гепатитом В в анамнезі.

За результатами досліджень можна відмітити, що у жінок із гепатитом В в анамнезі частіше спостерігалась субінволюція матки 31(24,4%) в основній групі та 2(6,4%) в групі контролю, лохіометра у 48(37,7%) в основній групі та 3(9,6%) в групі контролю ($p < 0,05$).

При вивченні імунологічних показників у жінок досліджуваних груп у вагітних з гепатитом В в анамнезі з 17 показників 14 (82,4%) достовірно відрізнялися від таких у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності. На фоні лейкоцитозу, що розвивався, суттєво трансформувався стан Т-ланки імунітету. Зокрема, більше ніж в 1,5 рази знижувався вміст Т-клітин загальних (CD3+). У регуляторних субпопуляціях абсолютний і відносний вміст CD8+-клітин не змінено в порівнянні з фізіологічною вагітністю, але значно підвищилися показники CD4+-клітин ($0,85 \pm 0,1$ і $0,5 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Перерозподіл Т-хелперів і Т-супресорів обумовлювало збільшення IPI ($1,65 \pm 0,08$ і $1,1 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Такий характер змін CD4+, CD8+ і IPI більшість з авторів відзначають при розвитку імуноконфліктної ситуації у вигляді загрози переривання вагітності. При цій патології привертає до себе увагу зміна вмісту CD16+- клітин (ЕК-клітин), концентрація котрих у більшості випадків зростає. У наших дослідженнях також відзначено різке зростання абсолютного й відносного їх вмісту. Досить значне збільшення відзначено й пула В-клітин (CD72+) ($1,09 \pm 0,09$ і $0,16 \pm 0,01$; $p < 0,05$).

Узагальнюючи результати аналізу стану імунного статусу вагітних з перенесеним гепатитом В, можна констатувати, що розвиток імунозапального процесу викликає генералізовані зміни стану основних ланок імунної системи, зокрема клітинної, гуморальної та макрофагально-фагоцитарної. Характер і ступінь цих змін різноманітний у кожній з ланок імунної системи. Однак у будь-якому випадку ці зміни є відповіддю стану імунної системи на каскадно розвиваючі процеси взаємодії її субстратів з індуктором розвитку імунозапального процесу. В результаті в організмі має місце перекручування базисного імунного процесу, який визначає ступінь і спрямованість виявлення власного імунозапального процесу. Усі ці фактори змінюють як якісні, так і кількісні параметри імунокомпетентних клітин.

При вивченні гормонального статусу вагітних встановлено, що рівень прогестерону у жінок, що перенесли вірусний гепатит В був достовірно нижчий, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Отримані дані наведені в таблиці 1.

**Рівень прогестерону в сироватці крові жінок досліджуваних груп
(нмоль/л)**

Термін вагітності	Фізіологічний перебіг вагітності	Вагітні з гепатитом В в анамнезі	P
I триместр	123,4±32,4	78,6±9,2	<0,05
III триместр	252,6±21,5	129,5±28,4	<0,05
III триместр	643,5±39,2	471,6±31,0	<0,05

Рівень естрадіолу сироватки крові в I триместрі склав $9,9 \pm 2,1$ нмоль/л, в II триместрі вагітності - $42,4 \pm 4,4$ нмоль/л, у III триместрі вагітності концентрація вказаного гормону склала $58,7 \pm 3,8$ нмоль/л. У групі жінок з перенесеним гепатитом концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних в I триместрі вагітності достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялась від нормативних показників і становила $9,2 \pm 2,2$ нмоль/л. У II триместрі вагітності, ускладненої плацентарною недостатністю ми виявили статистично достовірне зниження концентрації даного гормону в сироватці крові до $22,3 \pm 1,7$ нмоль/л. У III триместрі ми також спостерігали достовірне зниження рівня естрадіолу в порівнянні з нормативними показниками до $38,6 \pm 3,5$ нмоль/л.

Досліджуючи концентрацію кортизолу в сироватці крові вагітних з фізіологічним перебігом вагітності і вагітних з перенесеним гепатитом В було виявлено наступні закономірності : рівень кортизолу в крові вагітних з перенесеним гепатитом $298,6 \pm 36,3$ нмоль/л в першому триместрі не відрізнявся від показників концентрації кортизолу крові жінок з фізіологічним перебігом вагітності $306,6 \pm 54,2$ нмоль/л. У другому та третьому триместрі вагітності виявлено статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження концентрації кортизолу у крові вагітних з перенесеним гепатитом В $411,5 \pm 16,4$ нмоль/л в порівнянні з аналогічними показниками крові жінок з фізіологічним перебігом вагітності $456,3 \pm 13,7$ нмоль/л (II триместр) та відповідно $582,3 \pm 45,2$ нмоль/л проти 623 ± 72 нмоль/л в III триместрі ($p < 0,05$).

Також мало місце зниження рівню естрадіолу сироватки крові: в II-му триместрі вагітності - $42,3 \pm 5,4$ нмоль/л у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, при

вагітності з гепатитом В в анамнезі концентрація даного гормону в сироватці крові становила $21,4 \pm 2,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), у III-му триместрі вагітності концентрація вказаного гормону склала $58,7 \pm 3,8$ нмоль/л у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, проти до $42,5 \pm 4,0$ нмоль/л вагітних з перенесеним гепатитом В ($p < 0,05$).

Отримані дані, зумовили вибір запропонованого нами подальшого лікування ускладнень вагітності у жінок з перенесеним гепатитом В в анамнезі.

З метою профілактики загрози переривання вагітності та інших ускладнень, що мали місце у жінок з гепатитом В в анамнезі, нами розроблено метод профілактичного лікування, який передбачає поєднання використання традиційних схем лікування та патогенетичного лікування запропонованого нами. Лікування було індивідуальним в залежності від превалювання того, чи іншого патологічного стану. Однак в будь-якому випадку перевагу надавали антигомотоксичній терапії.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними, інструментальними та лабораторними методами.

Вибір препаратів антигомотоксичної терапії зумовлений вмістом малих доз трав, мінералів і інших продуктів, головним чином, природного походження. Відповідно вони не мають навіть потенційної здатності завдавати негативної дії на плід, а також мають більш низьку вибірковість викликати алергічні реакції.

Препарати, що ввійшли до запропонованої нами схеми лікування мають протівірусну дію, підвищують неспецифічні захисні механізми організму, та позитивно впливають на функції печінки.

Застосовано було наступні антигомотоксичні препарати: препарат "Спаскупрель / Spascupreel®", обраний нами у зв'язку з тим, що він має значну спазмолітичну дію. "Хепель/Нереел" застосовується при холестазі, дискінезії жовчовивідних шляхів; кон'югаційній жовтяниці у новонароджених; хронічному холециститі, жовчокам'яній хворобі; холангіті, хронічному гепатиті (токсичному, вірусному і ін.), цирозі печінки; гіперхолестеринемії; астено-невротичному синдромі, виснаженні, всіх захворюваннях, при яких необхідно активізувати дезинтоксикаційні функції печінки і жовчного міхура. Препарат "Енгістол / Engystol" обраний нами завдяки активації неспецифічних захисних механізмів

організму при гострих і хронічних захворюваннях вірусної, бактерійної або протозойної етіології при вірусних гепатитах (гострих і хронічних). Препарат “Плацента композитум / Placenta compositum” переважно застосовується при порушенні периферійного кровообігу і мікроциркуляції при плацентарній недостатності. Препарат Курдліпід/ Curdlipid володіє гіполіпідемічною дією і застосовується при лікуванні станів, пов'язаних з порушеннями функції печінки і жовчовивідних шляхів. Комплексний препарат, що містить поєднання магнію з вітаміном В-6, ввійшов до запропонованої нами схеми через його комплексну дію. Він зменшує порушення нейронів і нейром'язову передачу, бере участь в багатьох ензиматичних реакціях, має легку седативну дію. Препарат, що містить дідрогестерон, обраний нами при лікуванні загрози переривання вагітності, має імуномодельюючу дію і саме тому ввійшов до запропонованої нами схеми лікування.

Після проведеного лікування больовий синдром у вагітних, пролікованих за запропонованою нами методикою не спостерігався, на відміну від пролікованих за традиційною методикою, де він зменшився, але мав місце у 5 вагітних (8%), посилення рухів плода спостерігалось у 6(9,2%) вагітних, пролікованих за запропонованою нами методикою, на відміну від 12(19,3%) пролікованих за традиційною методикою, кров'янистих виділень, підвищеного тону мати у вагітних не спостерігалось .

Після проведеного лікування спостерігалось суттєве зменшення ускладнень вагітності у вагітних, пролікованих за запропонованою нами методикою.

Нормальний внутрішньоутробний стан плода (10-12 балів) за біофізичним профілем констатовано 53(81,5%) жінок пролікованих за запропонованою нами методикою , на відміну 44(70,9%) пролікованих за традиційною методикою, дещо гірший внутрішньоутробний стан плода (9-8 бали) спостерігався у 7(10,7%) вагітних пролікованих за запропонованою нами методикою та 9(14,5%) у жінок, пролікованих за традиційною методикою. 7-6 бали мали 5(7,8%) вагітні пролікованих за запропонованою нами методикою 7(11,9%) жінки, пролікованих за традиційною методикою . Оцінку в 5-4 бали мали тільки 2(2,7%) жінок пролікованих за традиційною методикою.

Проведені за розробленою нами схемою лікувально-профілактичні заходи демонструють покращення показників гормонального статусу та наближують їх до показників фізіологічної вагітності. Отримані дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Рівень гормонів в сироватці крові жінок після проведеного лікування

Гормон	Вагітні, проліковані за традиційною методикою n= 62	Вагітні, проліковані за запропонованою нами методикою n=65	P
Прогестерон нмоль/л.	543,3±45,6	623,3±26,5	<0,05
Естрадіол нмоль/л	46,1±2,4	54,4±2,5	<0,05
Кортизол нмоль/л	596,4±34,7	617±42,3	<0,05

Результати впливу запропонованих лікувальних заходів на гуморальну ланку імунітету у вагітних гепатитом В в анамнезі свідчать, що проведені лікувальні заходи вагітним, які запропоновано як зазвичай, не призводять до суттєвих змін в гуморальній ланці імунітету, лише призводять до достовірного підвищення IgG (11,5±1,8 г/л та 6,8±0,6 г/л до лікування; $p<0,05$) і, відповідно, до збільшення ІРІ (10,4±0,3 г/л та 5,9±0,4 г/л; $p<0,05$).

Використання традиційної терапії і запропонованої нами терапії у вагітних призводило до тенденції в нормалізації ферментативної системи комплементу, про що свідчило зростання титру комплементу до 1,1±0,01 порівняно з показниками до лікування - 0,79±0,2 ($p>0,05$), але достовірно знижувався вміст ЦПС (78,8±5,1 та 119,8±9,3; $p<0,05$), достовірно підвищувався вміст IgG (16,2±1,4 г/л та 6,81 ±0,63 г/л; $p<0,05$), відповідно достовірно збільшувався й ІРІ (13,5±0,5 та 5,97±0,45; $p<0,05$).

У жінок, що отримували лікування за нашою схемою отримано дані про достовірне збільшення показників АПБ (19,1±3,2 і 4,76±3,5; $p<0,05$), АППогл. (15,1±7,2 і 5,52±3,0; $p<0,05$), АППеретр. (5,4±0,5 і 2,52±0,8; $p<0,05$) порівняно з

вагітними з гепатитом В в анамнезі, що отримували лікування за традиційною методикою.

Звертає на себе увагу нормалізація показників неспецифічної антиінфекційної резистентності макроорганізму. Окрім нормалізації вмісту сегментоядерних нейтрофілів $74,61 \pm 4,4\%$, покращилася фагоцитарна активність, що можна пояснити підвищенням активності ферментативної системи комплементу в результаті включення до базисного лікування антигомотоксичних препаратів.

Враховуючи комплексний склад антигомотоксичних препаратів, вважається складним вивчення особливостей їх фармакокінетики і фармакодинаміки. Тому, з нашої точки зору, додатковим підтвердженням позитивного впливу препаратів на метаболізм і, відповідно, клінічну динаміку захворювання, можуть служити результати загальних і спеціальних параклінічних методів дослідження, що були нами використано в роботі.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоноване нове рішення актуальної наукової задачі – обґрунтування, розробка і впровадження системи заходів профілактики ускладнень вагітності у жінок, що перехворіли на вірусний гепатит В.

1. Перебіг вагітності та пологи у жінок, що перехворіли на вірусний гепатит В часто має ускладнений характер. Серед найбільш часто виникаючих ускладнень спостерігаються: загроза переривання вагітності (27,6%), анемія (38,3%), гестоз І половини вагітності (36,0%), преєклампсія – (17,5 %); загроза передчасних пологів – (13,3%), передчасний розрив плодових оболонок – (35,5%), раннє відходження навколоплідних вод у (50%), аномалії пологової діяльності мали місце у (27,6%), Результатом частих ускладнень стала висока частота перинатальних ускладнень: гіпотрофія (10,8%), геморагічний синдром (10%), енцефалопатія (6,7%), пневмопатії (5%), гіпербілірубінемія (10%).

2. У вагітних, які перенесли вірусний гепатит В виявлено зміни імунологічного статусу, котрі полягають в збільшенні порівняно з контролем числа

CD8+ Т-лімфоцитів (до $26,6 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$) та зменшенні CD4+ (до $29,5 \pm 2,0\%$, що призвело до зниження імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+)($p < 0,05$).

3. При дослідженні гормонального та біохімічного статусу жінок з гепатитом В в анамнезі вміст прогестерону в крові був на 26,8% нижчим в першому триместрі вагітності і на 34,6% в другому триместрі. Рівень естріолу в другому триместрі вагітності у жінок з перенесеним гепатитом В на 37,5% нище в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності. . Концентрація кортизолу у крові вагітних з перенесеним гепатитом В у II та III триместрі вагітності на 41,6% нище, в порівнянні з аналогічними показниками крові жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

4. Поканники токограм у жінок з гепатитом В в анамнезі відрізнялись більшим числом дацелерацій та зниженням базального ритму.

5. Науково обгрунтовано застосування дідрогестерону, як патогенетичного засобу лікування загрози переривання вагітності, та запропонованого комплексу антигомтоксичних препаратів з метою лікування ускладнень вагітності на фоні перенесеного вірусного гепатиту В. Зазначені заходи покращують стан плацентарних відносин (зменшення гіпоксії плду на 16,7%, синдром затримки розвитку плода на 15,8%), загроза переривання вагітності в I триместрі зменшилась на 11,7%, загроза передчасних пологів на 14,6%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні, що перехворіли на вірусний гепатит В потребують більш глибокого обстеження для виявлення негативних факторів, що супроводжують вагітність, виділення в групи ризику по розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

2. В практику роботи родопомічних закладів доцільно впровадити планове обстеження даного контингенту вагітних з визначенням рівня гормонів: прогестерону , кортизолу, естріолу та естрадіолу

3. Для виявлення імунологічних порушень доцільно впровадити визначення CD4+, CD8+ та їх співвідношення.

3. В практику роботи родопомічних закладів для застосування, з метою лікування ускладнень вагітності у вагітних з перенесеним вірусним гепатитом В

доцільно призначати препарати: дідрогестерон "Плацента композітум", "Хепель", "Курдліпід", "Енгістол", "Спаскупрель" та препарат з поєднанням магнію і вітаміну В-6.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Камінський В.В. Порівняльна характеристика методів лікування передчасних пологів у жінок, які хворіють та перехворіли на вірусний гепатит В / В.В. Камінський В.В., К.В. Гончар, А.О. Кравець, Ю.В. Маслій // Вісник наукових досліджень. - 2003. - № 1. -С. 98-100 *(дисертант безпосередньо приймав участь в лікувально- діагностичній роботі, проводив клінічний набір матеріалу, виконав огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку),*

2. Каминский В.В. Методы диагностики вирусного гепатита С при обследовании беременных / В.В. Каминський , А.А.Кравец // Репродуктивное здоровье женщины. - 2003. - № 4 (16). - С. 7-8. *(дисертантом виконана основна клінічна частина роботи, проведено огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).*

3. Каминский В.В. Опыт применения препарата Магне В6 при беременности отягощенной вирусным гепатитом / В.В. Каминский, К.В. Гончар, А.А. Кравец // Репродуктивное здоровье женщины. - 2004. - № 3 (19). - С. 61-62 *(дисертантом виконано основну клінічну частину, проведено огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).*

4. Камінський В.В. Сучасний підхід у лікуванні загрози переривання вагітності у жінок, які хворіють або перехворіли на вірусний гепатит В/ В.В. Камінський, А.О. Кравець, К.В. Гончар // Здоровье женщины. - 2006. - № 4 (29). - С. 44-49 *(дисертантом виконано клінічну частину роботи, сформовано групи, проведено збір матеріалу, аналіз отриманих результатів дослідження, статистичну обробку).*

АНОТАЦІЯ

Кравець А.О. Особливості перебігу вагітності та її ускладнення у жінок, що перехворіли на вірусний гепатит В. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство і гінекологія. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2009.

Дисертація присвячена питанням комплексного прогнозування ускладнень вагітності на фоні перенесеного вірусного гепатиту В. У роботі вперше визначено рівні імунологічних маркерів у жінок, які перехворіли на вірусний гепатит В, встановлено кореляційний зв'язок між рівнем змін гормонального, біохімічного статусу та станом плода та новонародженого.

Науково обґрунтовано та впроваджено в практику охорони здоров'я застосування комплексу антигомотоксичних препаратів з метою лікування ускладнень вагітності у жінок з перенесеним вірусним гепатитом В.

Ключові слова: перенесений вірусний гепатит В, імунологічні маркери, гормональний статус, біохімічні показники, невиношування вагітності.

АННОТАЦІЯ

Кравець А.А. Особенности течения беременности и ее осложнения у женщин, перенесших вирусный гепатит В - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗО Украины, Винница, 2009.

Диссертация посвящена вопросам комплексного прогнозирования осложнений беременности на фоне перенесенного вирусного гепатита В. В работе впервые определены уровни иммунологических маркеров у женщин, которые переболели вирусным гепатитом В, установлена связь между уровнем изменений гормонального, биохимического статуса и состоянием плода и новорожденного.

Иммунологический статус женщин с гепатитом В в анамнезе характеризовался снижением общего содержания Т-клеток более чем 1,5 раза, в частности популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров. Обнаружено

снижение сегментоядерных нейтрофилов, также абсолютного количества нейтрофилов.

Уровень прогестерона составил $78,6 \pm 9,2$ нмоль/л у женщин перенесших вирусный гепатит В, в отличие от женщин с физиологическим течением беременности $123,4 \pm 32,4$ нмоль/л. Так же снижен уровень кортизола во II и III триместре беременности $411,5 \pm 16,4$ нмоль/л, в отличие от $456,3 \pm 13,7$ нмоль/л. Наблюдались снижение уровней эстриола и эстрадиола.

Биохимические показатели женщин с гепатитом В в анамнезе характеризуются снижением содержания общего белка, в большей мере его альбуминовой фракции. Имеет место повышение показателей АЛТ, АСТ, общего билирубина, холестерина и уменьшения уровня железа сыворотки крови.

Проведенный нами анализ показал наличие связей между иммунологическими, биохимическими и гормональными показателями у женщин, перенесших вирусный гепатит В.

Разработан и внедрен в практику метод лечения с применением комплекса антигомотоксических препаратов, что позволило снизить количество осложнений беременности, родов и послеродового периода, осложнений раннего неонатального периода, а так же детей, рожденных от женщин с гепатитом В в анамнезе.

Ключевые слова: перенесенный вирусный гепатит В, иммунологические маркеры, гормональный статус, биохимические показатели, невынашивания беременности.

ANNOTATION

A.A. Kravets, Features of Motion of Pregnancy and Its Complication for the Women having had viral hepatitis B. – The Manuscript.

The dissertation for the Candidate of Medical Science degree in speciality 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. - Vinnytsya National Medical University named by N.I. Pyrohov, Ministry of Public Health of Ukraine. Vinnytsya, 2009.

Dissertation is devoted the questions of complex prognostication of complications of pregnancy on a background the carried viral hepatitis B. In-process first certainly levels of immunological markers for women, which have on viral hepatitis B, cross-correlation connection is set between the level of changes of hormonal, biochemical status and state of fetus and new-born.

Scientifically grounded and it is inculcated in practice of health protection application of complex of antigomotoxic preparations with the purpose of treatment of complications of pregnancy for women with the carried viral hepatitis B

Keywords: viral hepatitis B, immunological markers, hormonal status, biochemical indexes, unmaturing of pregnancy .

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АПперетр – абсолютний показник перетравлення

АППогл – абсолютний показник поглинання

АПБ – абсолютний показник бактерицидності

БФП – біофізичний профіль плоду

ДРП – дихальні рухи плода

E₂ – естрадіол

E₃ – естріол

ЗРП – затримка розвитку плода

КТГ – кардіотокографія

К

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ДРП – дихальні рухи плода

ЗРП – затримка розвитку плода

МЦР	– мікроциркуляторне русло
РАП	– рухова активність плоду
Пг	– прогестерон
ПН	– плацентарна недостатність
СДП	– серцева діяльність плоду
ТП	– тонус плода
ФПК	– фетоплацентарний комплекс
ХГ	– хоріонічний гонадотропін